

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی

طب داخلی

موضوع

**بررسی اثر آتورواستاتین بر روی سطح سرمی hs-CRP و عملکرد
ریوی در جانبازان شیمیایی مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه**

استاد راهنما:

دکتر حسن قبادی مراللو

استاد مشاور:

دکتر فرهاد پورفرضی

نگارش:

دکتر افسون محمودپور

شماره پایان نامه:

010

سال تحصیلی: 90-91

خدایا به من توانی عطا کن تا بر آنچه مرا از دانش بخشیده ای ،
شکرگزار باشم و مرا آن شایستگی عنایت فرما تا در حیات خویش
سزاوار دانشی فزون تر از جانب تو باشم.
خداوندا، سپاست می گویم که مرا یاری نمودی تا این مسیر را
پیمایم، زین پس بیش از پیش به لطف و یاریت نیازمندم تا به
مددت التیام بخش آلام دردمندانی باشم که به بهای دردشان طبابت
آموختم.

تقدیم به :

اسوه های ایثار و فداکاری، شهدای عزیز و جانبازان صبور
تقدیم به :

محضر استاد عالیقدر ، جناب آقای دکتر حسن قبادی
که راهنمایی هایشان فراتر از مرز ارزشها
محبت هایشان فراتر از مرز اندازه ها
و مقامشان فراتر از مرز بیان هاست.

تقدیم به :

محضر استاد والامقام، جناب آقای دکتر فرهاد پورفرضی
که با رهنمودهای ارزشمندشان راهگشا و یاریگر تحقیق بودند
با سپاس و تقدیر از زحمات و همراهی بی دریغشان .

تقدیم به :

گذشت و بزرگواری، به قلب پر از مهر و عطوفت، به پدر عزیزم ،
به پاس یک عمر آسایش و آرامش زندگیم .

تقدیم به :

صبورترین الهه هستی ، نگین انگشتی قلبم، مادر عزیزم که
وجودش امید زندگانیم می باشد.
باشد که با عنایات سلیمانیشان این ناچیز را پذیرا باشند.

تقدیم به:

خواهران مهربان و برادران نازنینم
که ستارگان پرفروغ آسمان زندگیم می باشند
باشد که قطره ای باشد در برابر دریای عشق و محبتشان .
و با سپاس و امتنان فراوان از :
جناب آقای دکتر شکر آبادی و جناب آقای منصور لکوری که در
انجام این تحقیق از هیچ کمکی دریغ نکردند.
و با سپاس و تقدیر بی انتها از :
تمام اساتید دانشمند و دلسوزم
که در مکتب درسشان بسیار آموختم
امید آن که، شاگردی شایسته برایشان باشم.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: کلیات	
1-1 مقدمه	2
1-2 بیان مسأله	3
1-3 تعریف واژه های کلیدی	4
1-4 اهداف	4
1-4-1 هدف کلی	4
1-4-2 اهداف اختصاصی	4
1-4-3 اهداف کاربردی	5
1-5 فرضیه ها	5
فصل دوم: بررسی متون	
2-1 مبانی نظری	7
2-1-1 مقدمه	7
2-1-2 مروری بر کاربرد عوامل شیمیایی جنگی	7
2-1-3 طبقه بندی عوامل شیمیایی جنگی	10
2-1-4 خصوصیات فیزیکی و شیمیایی گاز سولفورموستارد (عامل خردل)	12
2-1-5 مروری بر عوارض تنفسی گاز سولفورموستارد	15
2-1-6 آزمون های تشخیصی و پاراکلینیک در بیماران با عوارض ریوی موسستارد	20
2-2 مطالعات انجام شده در سطح جهان و ایران	22
فصل سوم: روش اجرای طرح	
3-1 نوع پژوهش	36
3-2 جمعیت مورد مطالعه	36
3-3 نمونه برداری و روش نمونه گیری	36
3-4 روش گردآوری اطلاعات	38
3-5 روش تجزیه و تحلیل اطلاعات	41

3-6 ملاحظات اخلاقی 41

فصل چهارم: نتایج

1-4- آنالیز توصیفی و تحلیل داده ها 43

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

1-5 بحث و نتیجه گیری 66

2-5 پیشنهادات 76

3-5 محدودیتها 76

منابع 77

چکیده انگلیسی 83

ضمایم 84

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول 1-4 ویژگیهای دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در گروه کنترل و مداخله	54
جدول 2-4 - بررسی سطح سرمی hs-CRP در بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع و پایان مطالعه	54
جدول 3-4 - مقایسه اختلاف سطح سرمی hs-CRP در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه کنترل و مداخله	54
جدول 4-4 فراوانی بیماران گروه کنترل و مداخله در چهار گروه طبقه بندی شده CAT در شروع مطالعه	55
جدول 5-4 بررسی نمره CAT در بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع و پایان مطالعه	55
جدول 6-4 - مقایسه اختلاف نمره CAT در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه کنترل و مداخله	55
جدول 7-4 بررسی امتیازات پرسشنامه سنت جرج در بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع و پایان مطالعه	56
جدول 8-4 مقایسه اختلاف امتیازات پرسشنامه سنت جرج در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه کنترل و مداخله	57
جدول 9-4 فراوانی بیماران گروه کنترل و مداخله در چهار گروه طبقه بندی پالس اکسی متری در شروع مطالعه	58
جدول 10-4 بررسی مقدار SPO_2 بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع، وسط و پایان مطالعه	58
جدول 11-4 مقایسه اختلاف مقدار SPO_2 بیماران در وسط و پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه کنترل و مداخله	59
جدول 12-4 فراوانی بیماران گروه کنترل و مداخله در 5 گروه طبقه بندی GOLD در شروع مطالعه	59
جدول 13-4 بررسی FEV_1 بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع، وسط و پایان مطالعه	60
جدول 14-4 مقایسه اختلاف مقدار FEV_1 بیماران در وسط و پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه کنترل و مداخله	60
جدول 15-4 بررسی مقدار PEF_{25-75} بیماران گروه کنترل و مداخله در شروع، وسط و پایان مطالعه	61
جدول 16-4 مقایسه اختلاف مقدار PEF_{25-75} بیماران در وسط و پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در	

- 61 گروه کنترل و مداخله
- جدول 4-17 بررسی میزان تست 6 دقیقه پیاده روی (6MWD) بیماران گروه کنترل و مداخله در
- 62 شروع، وسط و پایان مطالعه
- جدول 4-18 - مقایسه اختلاف مقدار 6MWD در بیماران گروه کنترل و مداخله در وسط و پایان مطالعه
- 62 نسبت به شروع مطالعه
- جدول 4-19 ارتباط سطح سرمی hs-CRP در شروع و پایان مطالعه با سایر متغیرهای کمی موجود در
- 63 شروع و پایان مطالعه
- جدول 4-20 ارتباط امتیاز پرسشنامه CAT در شروع و پایان مطالعه با سایر متغیرهای کمی موجود در
- 63 شروع و پایان مطالعه
- جدول 4-21 ارتباط امتیاز کلی پرسشنامه سنت جرج در شروع و پایان مطالعه با سایر متغیرهای کمی
- 64 موجود در شروع و پایان مطالعه

فهرست علائم اختصاری

BMI: Body Mass Index

BODE: BMI , Obstruction , Dyspnea , Exercise tolerance

CAT: COPD Assessment Test

COPD: Chronic obstructive of pulmonary disease

CRP: C- Reactive protein

FEV1: Forced expiratory volume in first second

FVC: Forced vital capacity

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease

hs- CRP: highly sensitive C- Reactive protein

IGF: Insulin- like growth factor

IL: Interleukin

PEF: Peak expiratory flow

PFT: Pulmonary function test

MMRC: Modified Medical Research Council

RF: Rheumatoid factor

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire

6MWD: Six minute walk distance

TNF: Tumor necrosis factor

TGF: Transforming growth factor

بررسی اثرات آتورواستاتین بر روی سطح سرمی hs-CRP و عملکرد ریوی در جانبازان شیمیایی مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه

چکیده

مقدمه: اثرات ضد التهابی استاتین ها ممکن است در کاهش التهاب مجاری هوایی و بهبود عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه مفید باشند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات آتورواستاتین بر روی سطح سرمی hs-CRP و عملکرد ریوی در جانبازان شیمیایی (مصدومین سولفورموستارد) مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه بوده است.

روش کار: مطالعه حاضر، یک مطالعه مداخله ای دو سو کور می باشد. در ابتدای مطالعه، 50 جانباز شیمیایی مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه که دارای سطح سرمی hs-CRP بالا بودند وارد مطالعه شدند. 45 بیمار تا پایان مطالعه همراهی داشتند که به صورت تصادفی، در دو گروه کنترل (22 نفر) و گروه مداخله (23 نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه، سطح سرمی hs-CRP که به روش particle enhanced turbimetric assay اندازه گیری شده است، تستهای پالس اکسی متری، اسپرومتری و راه رفتن در 6 دقیقه (6MWD) برای بیماران انجام شد و فرم پرسشنامه ای تنفسی سنت جرج (SGRQ) و CAT (COPD Assessment Test) جهت بیماران تکمیل گردید. سپس در گروه کنترل، بیماران دارونما دریافت کردند و در گروه مداخله، بیماران تحت درمان با آتورواستاتین، 40 میلی گرم در روز برای 9 هفته قرار گرفتند. پس از 4 هفته، تست های پالس اکسی متری، اسپرومتری و 6MWD جهت بیماران انجام گردید. پس از 9 هفته، مجدداً تعیین سطح سرمی hs-CRP، تستهای پالس اکسی متری، اسپرومتری، 6MWD و تکمیل فرم پرسشنامه ای سنت جرج و CAT برای بیماران انجام شد.

نتایج: در پایان هفته چهارم، مقادیر FEV_1 ، SPO_2 و 6MWD در گروه آتورواستاتین نسبت گروه کنترل بهبودی نداشته است (به ترتیب با $P = 0/79$ ، $P = 0/12$ و $P = 0/12$). در پایان هفته نهم، سطح سرمی hs-CRP، مقادیر SPO_2 ، FEV_1 و 6MWD بیماران در گروه آتورواستاتین نسبت به گروه کنترل بهبودی نداشته است (به ترتیب با $P = 0/35$ ، $P = 0/28$ ، $P = 0/94$ و $P = 0/43$) اما کیفیت زندگی و وضعیت سلامتی بیماران در گروه آتورواستاتین نسبت به گروه کنترل بهبودی داشته است (به ترتیب با $P < 0/001$ برای امتیاز CAT و $P = 0/004$ برای امتیاز کلی سنت جرج).

نتیجه گیری: آتورواستاتین، روی سطح سرمی hs-CRP و عملکرد ریوی در جانبازان شیمیایی مبتلا به بیماریهای انسدادی مزمن ریه تأثیری نداشته است اما ممکن است در بهبود کیفیت زندگی و وضعیت سلامتی در این بیماران مؤثر باشد.

کلید واژه: سولفورموستارد، آتورواستاتین، hs-CRP، بیماریهای انسدادی مزمن ریه

فصل اول :

کلیات

1-1 مقدمه

سولفورموستارد، یک سلاح شیمیایی الکالین است که به طور گسترده در جنگ جهانی اول و در سالهای اخیر در جنگ تحمیلی عراق بر ایران بر علیه رزمندگان میهن استفاده گردیده است. سلاح های شیمیایی به کلیه عواملی اطلاق می شوند که آثار مستقیم سمی برای انسان ها، حیوانات و گیاهان دارند. اثرات سمی این ترکیبات ممکن است موقتی و تأخیری باشد. سولفورموستارد در انسان می تواند ارگانهای مختلفی مثل چشم، پوست، اعصاب، ریه و مغز استخوان را درگیر نماید و مهمترین عوارض تأخیری موستارد، عوارض ریوی می باشد.

سلاح های شیمیایی از وحشیانه ترین ابزارهای هستند که بشر در جنگ بر علیه هموعانش استفاده کرده است. اگر چه تاریخ استفاده از این سلاح ها به تاریخ جنگ های بشر باز می گردد ولی بشر متمدن نیز در استفاده از این سلاح ها سهم بزرگی داشته است.

1-2 بیان مسأله

در حال حاضر COPD به عنوان یک بیماری التهابی سیستمیک با علائم ریوی و خارج ریوی در نظر گرفته می شود و مارکرهای التهابی نقش مهمی در بروز علائم ریوی و خارج ریوی ایفا می کنند. مطالعات متعددی در مورد روشهای نوین درمانی در جهت کاهش زمینه التهابی بیماری انجام شده است. از مهم ترین نتایج، تأثیر داروهای کاهنده چربی «استاتینها» بوده است. امروزه مشخص شده است که استاتینها علاوه بر کاهش قابل توجه کلسترول سرم، دارای اثرات مفید آنتی اکسیدان و ضدالتهابی نیز می باشند (4-1). با توجه به استفاده رژیم بعثی عراق از سولفورموستارد بر علیه رزمندگان ایران تعداد قابل توجهی از آنان با شکایات مرتبط با بیماریهای ریوی (عمدتاً، بیماری های انسدادی ریه: COPD و برونشیت اوبلیتران) به درمانگاه های ریه مراجعه می کنند که اکثر این عوارض ریوی تأخیری می باشد (5-10). در مطالعه ای که قبلاً بر روی جانبازان مبتلا به بیماری ریوی ناشی از موستارد صورت پذیرفته، مشخص گردید که در این بیماران نیز نظیر مبتلایان به COPD پروسه التهابی فعالیت دارد که علیرغم درمانهای متداول بیماری، باعث کاهش قابل توجه عملکرد ریه این بیماران می گردد (11 و 12). از جمله مارکرهای مهم التهابی، hs-CRP می باشد که در بیماران شیمیایی ریوی، سطح سرمی آن افزایش یافته است (11). با عنایت بر اینکه مطالعات قبلی در خصوص اثرات درمانی استاتینها، در بیماران COPD ثانوی به سیگار بوده است، این مطالعه جهت بررسی اثر استاتینها بر روی عملکرد ریه (شامل پالس اکسی متری، اسپرومتری، آزمون راه رفتن در 6 دقیقه، پرسشنامه تنفسی سنت جرج و CAT) و سطح سرمی hs-CRP (که یکی از مهم ترین مارکرهای التهابی سیستمیک می باشد) در بیماران با عوارض شیمیایی ریوی ناشی از موستارد، طراحی شده است.